

⑨ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—8016

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/50  
// C 07 D 237/04  
237/14  
401/04  
403/04

識別記号  
A B P

庁内整理番号  
7431—4C  
7431—4C  
8214—4C  
8214—4C

④ 公開 昭和58年(1983)1月18日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 強心剤

横浜市緑区つつじが丘3番地3号

⑮ 特 願 昭56—105304

⑯ 発 明 者 古矢力三

⑰ 出 願 昭56(1981)7月6日

横浜市緑区大場町174番202号

⑱ 発 明 者 奥島弘巳

⑰ 出 願 人 三菱化成工業株式会社

川崎市多摩区王禅寺2747番地の3

東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

⑲ 発 明 者 成松明博

⑲ 代 理 人 弁理士 長谷川一 外1名

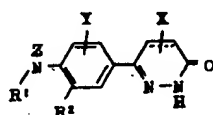
明 細 書

1 発明の名称

強 心 剤

2 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(I)

(式中、X、Yは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6の低級アルキル基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アシルアミノ基、カルボキシ基又はアルコキシ基を表わし、Zは水素原子、アシル基又は炭素数1～6の低級アルキル基を表わし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～6の低級アルキル基を表わすか又は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が結合して、二重結合を有してもよい、員又は6員の複素環を形成してもよい)で示されるピリダジノン誘導体又はその塩類

を含む強心剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は強心剤に関し、さらに詳しくはピリダジノン誘導体又はその塩類を含む強心剤に関する。

強心剤は心臓に直接作用してその収縮力を強める作用を有し、従来、種々の薬剤が心不全の治療に利用されている。

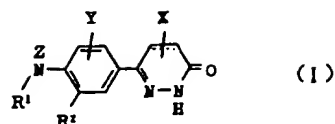
しかしながら、これらの強心剤は、厳密な管理下に投与されても、長期間投与した場合に胃腸障害、肝機能障害、不整脈の発現等の副作用が生じやすくなることもある。

本発明者らは強心剤として活性が高く、したがって、少ない投与量で強心作用が発揮できるような化合物の探索を行ない、本発明に到達した。

すなわち本発明は、

一般式 (I)

BEST AVAILABLE COPY



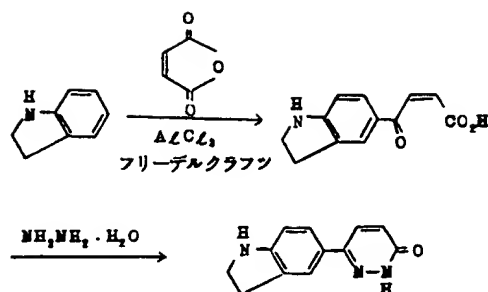
(式中、X、Yは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6の低級アルキル基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アシルアミノ基、カルボキシ基、又はアルコキシ基を被わし、Zは水素原子、アシル基又は炭素数1～6の低級アルキル基を被わし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数1～6の低級アルキル基を被わすか又はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が結合して二重結合を有してもよい5員又は6員の複素環を形成してもよい)

で示されるピリダジノンの誘導体又はその塩類を含む強心剤にある。

以下本発明を詳細に説明する。

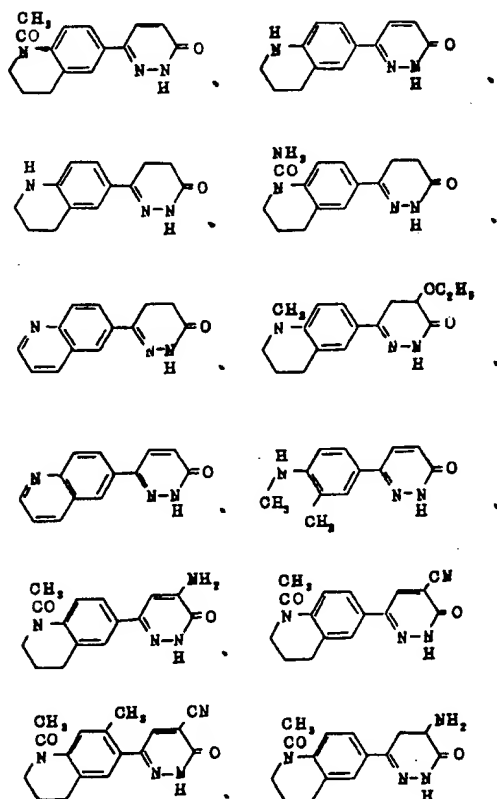
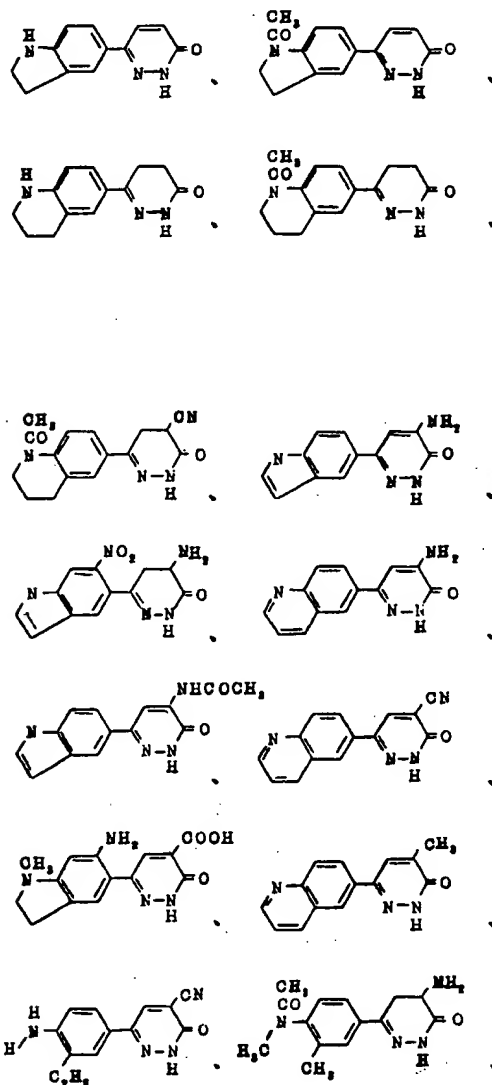
本発明におけるピリダジノン誘導体は次の一般的な方法で容易に合成できる。

例えば



の様な経路で合成できる。

本発明におけるピリダジノン誘導体を例示すると次のような化合物が挙げられる。



得られるピリダジノン誘導体は、必要に応じて常法により、薬学的に許容し得る塩類、たとえば塩酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩とすることがで

BEST AVAILABLE COPY

きる。

本発明に係る強心剤は、経口、非経口の適当な投与方法により投与することができる。

本発明医薬が提供される形態としては、経口投与用には例えば散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、ピル、カプセル、液剤等、非経口投与用には例えば座剤、懸濁液、液剤、乳剤、アンプルおよび注射液等が挙げられる。勿論これらを組み合わせた形態でも提供しうる。

製剤化に際しては、この分野における常法によることができる。

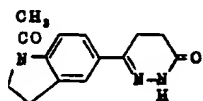
本発明の強心薬の投与量は、年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与の時期・間隔、病状の程度、体調、医薬製剤の性質・調剤・種類、有効成分の種類などを考慮して、医師により決定される。

例えば、経口投与の場合、体重/毎/日当り、0.1~1.0mg/毎程度の投与量が選ばれるが、もちろんこれに制限されない。

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説

明する。水和物1.456g更に水を約10mlを加えて1時間半還流する。その後濃塩酸3mlを加えて1時間還流した。ついで水20mlを加えて不溶物を除去した後1%アンモニア水で中和した。析出した結晶を回収乾燥して目的物を1.49g得た。

#### 参考例2



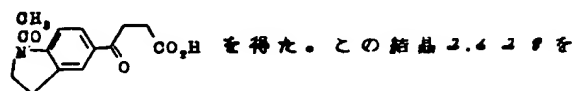
の合成

DMF 10mlに塩化アルミニウム6.3gを加えて更に



5.1gと無水コハク酸5.06

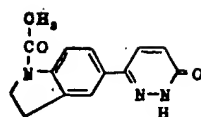
g添加して70℃/時間フリーデルクラフツ反応を行なった後水600mlに注ぐ。濃塩酸60



mlを加えた後結晶を回収乾燥して1.94gを

得た。

#### 参考例1



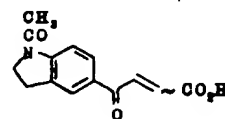
の合成

DMF (ジメチルフォルムアミド) に約50gの塩化アルミニウムを加えさらに



6.45gと無水マレイン酸3.954g

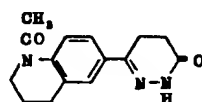
を加えて70℃/時間フリーデルクラフツ反応を行なった後それを水500mlに注ぐ。濃塩酸50mlを更に加えて攪拌した後析出している結晶を回収し乾燥して粗製の



結晶2.6gを得た。この結晶2.6gを約50mlのメタノールに加え塩化チオニル0.93mlを加えて60℃~70℃/時間加熱した後溶媒を蒸去する。濃縮物にエタノール約10mlとヒドラジ

ン水20mlに加えヒドラジン水和物0.510g加えて5時間還流した。冷却後結晶を回収乾燥して目的物2.437gを得た。

#### 参考例3



の合成

DMF 5mlに塩化アルミニウム3.3gを加えてさらに



4.45gと無水コハク酸

2.51gを加えて70℃/時間フリーデルクラフツ反応を行なう。ついで反応物を水300mlに注いで濃塩酸30mlをさらに加えて攪拌した後、ベンゼン:THF約200mlで抽出を行ない有機層からカセイソーダ水溶液で抽出し、3規定の塩酸で中和して析出した結晶を回収した。この結晶に水20mlとエタノール4mlとヒドラジン水和物0.468gを加えて6時間還流を行なった。ついで水20mlを加え油状成分が分

BEST AVAILABLE COPY

離したが一夜放置で結晶化がおこつた。結晶を  
回収し乾燥して目的物の結晶を1.803g得た。

本発明のピリダジノン誘導体を含有する強心  
剤としての有用性を標準の薬理学試験方法で、

| 実施例 | 化 合 物 | 犬乳頭筋収縮力増加率% |         |
|-----|-------|-------------|---------|
|     |       | 用量100mg     | 用量300mg |
|     |       |             |         |

BEST AVAILABLE COPY